

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

PROFESSEUR VICE-PROFESSEUR AGREGÉ

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger VILA

Né le 10 Février 1912 (GUADELOUPE)

LA "CORTINE"
DANS LE TRAITEMENT
DE LA
MALADIE D'ADDISON

Président : M. LEMIERRE, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1939

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger VILA

Né le 10 Février 1912 (GUADELOUPE)

LA "CORTINE" DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ADDISON

Président : M. LEMIERRE, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses.....	GOSSET.
Clinique chirurgicale.....	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.....	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAÎTRE.
Clinique propédeutique.....	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	TROISIER.
Clinique de cardiologie.....	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie.....	LAUBRY.
Assistance Médico-Sociale.....	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire.....	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL.	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
BOULIN.	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiâtrie.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY.	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN.	Pathologie médicale.
GALLIARD.	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.	Bactériologie.	PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PORTES.	Obstétrique.
GAYET.	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE.	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.	WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.
JOANNON.	Hygiène.		
LACOMME.	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESICAL.	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE,

Professeur à la clinique des maladies infectieuses,

Officier de la Légion d'honneur,

Membre de l'Académie de Médecine,

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse. Qu'il trouve ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MON MAITRE LE PROFESSEUR DE GENNES,

*Médecin de l'Hôpital Lariboisière,
Chevalier de la Légion d'honneur,*

Qui nous a suggéré cette thèse. Qu'il
veuille bien trouver ici l'assurance
de notre gratitude et de notre pro-
fond attachement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX:

Stages:

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO,
MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET.

Externat:

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES FLANDIN,
MONSIEUR LE DOCTEUR ROUX-BERGER,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
DE GAUDART-D'ALLAINES,
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ,
MONSIEUR LE PROFESSEUR RAOUL BOULIN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL,
MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT CLÉMENT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI,
MONSIEUR LE DOCTEUR P. FERNET,
de l'Hôpital Saint-Lazare.

A MESSIEURS LES DOCTEURS:

A. DUFOUR, M. RACINE, J. MALLARMÉ, J. TURIAF,
J. CAUCHOIX, P. SUIRRE.

THESE

Nous voulons envisager ici les effets et la place de la « Cortine » dans le traitement de la maladie d'Addison.

Le perfectionnement des méthodes de préparation, la mise au point d'une cortine synthétique active nous permettent d'augurer plus de stabilité dans les résultats thérapeutiques et la possibilité, peut-être, d'en fixer la posologie d'une manière précise.

Historique

Il nous semble indispensable de faire un historique de toutes nos acquisitions sur la physio-pathologie des surrénales.

Découvertes par EUSTACHI en 1563, l'importance vitale des surrénales ne devait être mise en évidence que près de trois siècles plus tard par ADDISON. C'est, en effet, en 1855 que Thomas ADDISON, du Saint James Hospital de Londres, décrivit un syndrome caractérisé par: « une asthénie, une hypotension, des troubles digestifs, une pigmentation diffuse. La mort survenait au milieu de convulsions et dans l'hypothermie ». A l'origine de ce syndrome, l'on retrouvait, disait l'auteur, une tuberculose bilatérale des capsules surrénales.

La description d'ADDISON fut le point de départ de toute une série de travaux expérimentaux et biolo-

giques, s'échelonnant sur des années, qui sont à l'origine du traitement rationnel de la maladie d'ADDISON.

L'anatomie des surrénales est trop connue pour qu'il nous soit permis de la passer sous silence. Nous voudrions rappeler brièvement les notions depuis longtemps connues sur leur structure et leur développement.

Les surrénales sont faites de deux parties essentiellement différentes quant à leur structure et à leur origine :

1° Le cortex surrénal d'origine mésodermique apparaît au 25^e jour de la vie embryonnaire. Il présente une structure assez homogène, on le différencie en trois zones : la glomérulée, la fasciculée, la réticulée. Ces trois zones sont faites d'une même cellule : le spongiocyte ;

2° La médullo-surrénale d'origine ectodermique, dérivée des cellules sympathiques, apparaît au 40^e jour de la vie embryonnaire. La fusion corticale médullaire s'opère vers le 3^e mois. La médullo-surrénale est faite de cellules de volume variable, ceinturées par un large réseau de capillaires. Ces cellules ont un aspect granuleux, elles sont chromaffines, elles se colorent en vert sous l'effet du perchlorure de fer : c'est la classique réaction de VULPIAN. A la limite, entre médullaire et zone réticulée, une zone intermédiaire pigmentée dont l'importance physiologique serait considérable. Ainsi donc un fait frappe dans la structure des surrénales, c'est l'association intime de cellules différentes par leurs affinités tinctoriales, différentes par leurs réactions biochimiques. Cette association ne s'étend pas à tout le règne animal ; en effet, médullaire et cortex ne sont pas fusionnés chez les sélaciens. Dès lors, il était logique de

penser que, chez l'homme, ces cellules s'étaient groupées en vue d'une même fonction biologique.

Il nous faut signaler un fait anatomique d'une extrême importance, la richesse de la vascularisation des surrénales, dont le débit circulatoire n'est comparable qu'à celui du corps thyroïde. La circulation se fait de la corticale vers la médullaire et de là le drainage est assuré par les veines surrénales.

Retenons enfin l'existence possible de surrénales accessoires, la dissémination des autres éléments du système chromaffine auquel appartient la médullo-surrénale (glande coccygienne de LUSHKA, corpuscule rétrocarotidien). Dans la sphère génitale, on retrouve des cellules lipogènes rappelant le cortex.

La physiologie des surrénales fut établie par étapes à la lueur de faits expérimentaux indéniables.

BROWN-SEQUARD, en 1856, opérant chez le chien, provoquent la mort par décapsulation totale dans un syndrome voisin de celui décrit par ADDISON.

ABELOUS ET LANGLOIS, en 1892; LANGLOIS, en 1897, concluent au rôle antitoxique des surrénales.

OLIVER ET SCHAFER, en 1891, préparent un extrait glandulaire qui fait monter la tension artérielle.

TAKAMINE ET ALDRICH, en 1901, isolent l'adrénaline.

Cette longue phase d'expérimentation totale aboutissait à la découverte de l'adrélinosécrétion, découverte qui fut fructueuse, certes, quant à ses conséquences thérapeutiques, mais qui, du point de vue physiologique, restait une impasse, puisqu'elle établissait du même coup la priorité de la médullo-surrénale.

Nombre de faits, tant expérimentaux que cliniques,

ne tardèrent pas à controuver cette manière de voir.

C'est ici que se place le stade d'expérimentation partielle.

BIEDL-SWALE VINCENT, mettant à profit la disposition des surrénales nettement différenciée chez les sélaciens en corps interrénal et médullo-surrénale, montrent que seule l'ablation du corps interrénal homologue du cortex entraîne la mort de l'animal.

PENDLE, par énervation de la surrénale, entraîne la destruction de la médullo-surrénale sans que la mort s'en suive.

HOUSSAY, de Buenos-Ayres, 1923, et LEWIS provoquent la mort du chien par destruction du cortex. Un huitième de cortex surrénal laissé en place maintenant l'animal en vie.

L'importance vitale du cortex surrénal était ainsi démontrée. Il devenait logique de traiter l'insuffisance surrénale expérimentale par des extraits corticaux surrénaux. Avec les premières préparations, les essais se montrent infructueux. Peut-être n'arrivait-on pas à isoler la substance vitale agissant à dose infinitésimale.

C'est ainsi que, peu à peu, se fait jour l'idée d'hormone corticale.

HALLION et GAYET, en 1927; MOUZON, en 1928, sans affirmer l'existence d'hormone corticale, laissent prévoir cette éventualité. Vers la même époque, les biologistes américains mettent au point des préparations glandulaires actives.

En 1927, ROGOF et STEWART obtiennent une survie de 79 jours chez le chien décapsulé. A vrai dire, ce sont HARTMANN et ses collaborateurs SWINGLE et PFIFFNER qui préparent les premiers extraits actifs et

désadrénalinés pouvant être considérés comme des solutions d'hormone corticale.

Une troisième étape, que l'on pourrait appeler étape humorale, ne devait pas être sans effet sur le traitement de la maladie d'ADDISON. On mettait en évidence, dans l'insuffisance surrénale expérimentale, des modifications humorales importantes qui furent retrouvées dans la maladie d'ADDISON. En 1926, BAUMAN et KURLAND, puis LOEB insistent sur le trouble apporté au métabolisme des électrolytes. Ils constatent l'élimination urinaire massive du sodium, marchant de pair avec une hyponatrémie et une hypochlorémie. HASTING et COMPERE confirment ces travaux. ZWEMER et SULLIVAN y ajoutent l'hyperkaliémie; d'autres auteurs insistent sur l'anhydrémie avec hyperviscosité sanguine, sur l'acidose avec baisse de la réserve alcaline, sur l'élévation de l'azote résiduel, de l'urée et des phosphates. BRITTON insiste sur le trouble apporté au métabolisme des hydrates de carbone avec baisse de la glycémie. En France, les travaux de LOEPER, DECOURT, GARCIN, en 1926; de BINET et BLANCHETIÈRE, en 1932, concourent à mettre en évidence les troubles apportés au métabolisme des dérivés soufrés.

Ces derniers auteurs insistent sur le rôle de la surrénale dans la synthèse du glutathion dérivé sulfhydrylé, catalyseur dans les processus d'oxydo-réduction intra musculaires.

De fait, il existe un trouble humoral important, augmentation du quotient glutathionémique, augmentation du soufre neutre.

Ainsi donc il était établi que le cortex surrénal,

indispensable à la vie, avait une physiologie complexe et loin d'être univoque.

La chimie des surrénales ne resta pas stationnaire. CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT insistent sur l'extrême richesse du cortex en lipoïdes réfringents constitués surtout par des éthers de la cholestérine. De là, l'opinion de l'Ecole Française, que l'écorce surrénale est un foyer formateur de lipoïdes et en particulier de cholestérol. C'est peut-être à cette structure que le cortex surrénal doit son pouvoir antitoxique, si l'on veut se rappeler les expériences de PHISALIX et DELEZENNE, montrant le rôle protecteur de la cholestérine contre le venin de vipère. En rapprochant ces faits de la notion clinique, bien établie, du rôle de la surrénale dans les états toxi-infectieux, on ne peut s'empêcher de penser qu'elle doit avoir une place importante dans l'établissement du processus d'immunité.

SZENT et GEORGY, en 1926, mettent en évidence dans le cortex l'acide ascorbique ou vitamine C synthétique. De même, l'existence de carotène ou provitamine A est un fait depuis longtemps connu.

Le cortex surrénal apparaît comme élaborant une ou des hormones, en même temps qu'elle est capable de réaliser la synthèse de certaines vitamines. Il était intéressant de le rappeler, étant donnée la notion biologique généralement admise des interractions « hormones-vitamines ».

L'ensemble de ces acquisitions constitue la base essentielle du traitement de la maladie d'ADDISON.

Il est possible d'établir un parallélisme rigoureux entre l'historique de nos acquisitions physio-pathologiques et celui de nos acquisitions thérapeutiques.

Avant l'établissement de la dualité physiologique entre cortex et médullaire, la méthode en honneur fut l'opothérapie totale donnée sous forme de glande surrénale fraîche. Il en reste la belle observation rapportée par BECLÈRE, en 1897, à la Société Médicale des Hôpitaux.

Après la découverte de l'adrénaline, MUIRHEAD, aux Etats-Unis, fut le promoteur d'une méthode thérapeutique associant l'adrénaline à l'opothérapie totale. Les résultats obtenus furent peu satisfaisants et les heureux effets attribués à ce traitement n'étaient sans doute que des rémissions spontanées.

Plus près de nous, MERKLEN et GOUNELLE (1935) rapportent à la Société Médicale l'observation d'une maladie d'Addison, traitée avec succès par l'opothérapie classique.

DEMARETS et MONNIER-VINARD proposèrent même un traitement chirurgical: des greffes homoplastiques de surrénale.

Les accidents furent si nombreux que ce fut une thérapeutique vite abandonnée.

Enfin, la découverte de la cortine, la connaissance approfondie du syndrome humoral de la maladie d'Addison sont à l'origine du traitement rationnel dont les éléments essentiels sont: la cortine, la rechloruration, la cystéine, véritable trépied thérapeutique auquel viennent s'associer des adjuvants tels que: l'acide ascorbique, la diète potassique proposée par les auteurs américains, la cortino-stimuline de COLIPPE.

La « Cortine »

Nous nous occuperons maintenant de la seule cortine, de ses modes de préparation, de ses propriétés physiologiques et des résultats obtenus par ce traitement dans la maladie d'Addison.

SWINGLE et PFIFFNER, en 1929, traitant une solution benzémique de surrénale fraîche par l'alcool, l'acétone, l'éther, obtiennent un extrait glandulaire qui est désadrénaliné ensuite par filtrage sur charbon actif ou par action de l'ammoniaque. C'est le produit mis en vente par la Maison Allen Hanburys sous le nom d'eucortone.

La méthode de préparation de HARTMAN, plus simple, repose sur le même principe, c'est un extrait éthéré, désadrénaliné dont 1 cc. correspond à 40 gr. de glande fraîche.

KENDALL, de la Mayo Clinic, qui avait déjà isolé la thyroxine, prépare deux cortines: une cortine A, active en présence de sel, dont l'action est élective sur l'asthénie; une cortine B, agissant même en l'absence de sel, entraînant des modifications importantes du syndrome humoral.

En 1934, le même auteur isole la cortine sous forme cristalline et en fixe la formule brute. C'est une grosse molécule, à 21 atomes de C, sans protéine ni phospholipide. Ce produit, isolé par KENDALL, n'était pas absolument pur, et, grâce à l'emploi d'autres réactifs, SWINGLE, PFIFFNER, VARS, REICHSTEIN parviennent à isoler toute une série de principes immédiats. Ces principes, traités par subdivision secondaire, abou-

tirent à l'isolement d'une fraction représentant toute l'activité cortinique: l'hormone corticale ou substance A², de REICHSTEIN. Cette substance A² ou corticostérone, de REICHSTEIN, est l'homologue du composé A de PFIFFNER et WINSTERSTEIMER, du composé E de MASON, MYERS et KENDALL. La formule la plus vraisemblable fut établie par REICHSTEIN: C²¹ H³⁴ O⁵.

Il est intéressant de faire remarquer que tous ces extraits sont préparés à partir de la glande totale. Expérimentalement, HARROP démontre qu'ils sont les plus actifs. Quant au lieu et au mode d'élaboration de l'hormone corticale, deux hypothèses lui semblent plus vraisemblables: 1° que l'hormone cortico-surrénale aurait comme vecteur une protéine, et l'élaboration serait continue de la corticale vers la médullaire; 2° que l'hormone serait élaborée par le cortex à l'état de pré-hormone et activée ensuite entre la réticulaire et la médullaire.

Les propriétés physiques de l'hormone ainsi obtenue sont peu connues. Elle est remarquable par sa stabilité, résistante à la chaleur, à l'ébullition, aux acides faibles. Aussi conserve-t-elle son activité par voie digestive (BRITTON et SILVETTE).

Ses propriétés physiologiques furent très vite bien établies. Ce sont:

- 1° Son action vitale chez les animaux décapsulés;
- 2° Les modifications qu'elle apporte au syndrome humoral;
- 3° Son action antitoxique: les rats décapsulés traités par la cortine résistent aux agressions toxiques.
- 4° Elle élève le métabolisme calorique;
- 5° Son rôle sur l'activité musculaire est mis en

évidence par EVERY et DE FREMERY. Elle détermine *in situ* un apport en glycogène, mais aussi en acide flavine-phosphorique, constituant fondamental du ferment de WARBURG. Cette action spécifique sur le muscle serait due pour MARANON au contrôle qu'elle exerce sur l'équilibre du chlorure de sodium.

Enfin, son action sur les autres glandes endocrines:

1° action génitale: COREY et BRITTON obtiennent chez les rats impubères une prolifération des gonads;

2° action sur le thymus;

3° action sur le corps thyroïde (MARINE).

Le mécanisme intime de son action vitale est peu connu. HARTMANN le considère comme un agent cellulaire indispensable; pour SWINGLE et PFIFFNER, son rôle essentiel serait de maintenir à la normale le volume sanguin; pour HARROP et LOEB, de régler par un mécanisme rénal le métabolisme du chlorure de sodium, le métabolisme de l'eau.

Les essais de titrage de l'hormone corticale ainsi obtenue allaient se heurter à de sérieuses difficultés. En effet, multiples sont les tests proposés et les unités définies; mais en l'absence de test humoral précis, il était difficile d'arriver à un titrage rigoureux, aussi garde-t-on l'appréciation relative fournie par le poids de glande fraîche correspondant au cc. de la préparation.

La chimie de l'hormone corticale a fait de sérieux progrès en ces dernières années. L'établissement de la formule par REICHSTEIN laissait prévoir la découverte prochaine d'une cortine synthétique. Par sa formule, en effet, l'hormone corticale s'apparente au type de l'alloprégnane, un stérol constituant le squelette des hormones sexuelles dont la synthèse était réalisée

A partir du cholestérol, REICHSTEIN prépare une désosxycorticostérone, différente de la corticostérone par l'absence d'un (OH) et dont l'action est comparable, chez l'animal décapsulé, à la substance A² de REICHSTEIN.

La Cortine dans la maladie d'Addison

La cortine de SWINGLE et PFIFFNER fut employée en clinique par ROWNTREE et GREENE, en 1931. Vingt cas de maladie d'Addison furent traités avec succès.

Dès l'avènement de la cortine, la littérature américaine est pleine d'observations de maladies d'Addison traitées par l'hormone de SWINGLE-PFIFFNER.

La majorité des auteurs est unanime à proclamer les « effets surprenants » de la cortine dans le traitement de la « poussée évolutive ».

Les observations de HARTMANN, de HARROP et SOFFER, de SNELL, de ROWNTREE et GREENE ont des conclusions identiques.

CARL H. GREENE, dans une étude critique faite à la lueur de 34 observations récentes, confirme les résultats obtenus dans les observations antérieures.

LISSER, TAYLOR et LEET parlent de la résurrection en période de crise, tout en insistant sur les effets symptomatiques. Enfin, il faudrait citer la très intéressante observation de CANTOR et SCOTT, qui est celle d'une maladie d'Addison traitée pendant 26 mois au cours desquels 11 rechutes furent provoquées par la suppression du traitement hormonal.

Ni le nombre des rechutes, ni la gravité des symptômes n'affectaient en rien la réponse favorable au traitement.

Les auteurs anglais, SIMPSON, LEVY, THOMPSON, RUSSEL, et plus récemment WILKINSON, obtiennent des résultats tout aussi favorables.

Ainsi, si l'on fait des réserves sur la nécessité du traitement hormonal continu (HARROP), si l'on discute de l'efficacité des extraits employés et des voies d'introduction, les conclusions anglo-américaines sont très favorables quant au traitement de la maladie d'Addison par la cortine. Ses effets, dans le traitement de la « crise addisonienne », sont si dramatiques « qu'on peut les comparer à ceux de l'insuline dans le traitement du coma diabétique ».

Les observations françaises ne reflètent pourtant pas un tel enthousiasme. Trois observations, publiées par notre Maître le Professeur DE GENNES, en 1935, ont des conclusions restrictives: « Amélioration des symptômes, certes, mais l'on ne peut espérer des effets aussi réguliers que ceux de l'insuline dans le traitement du diabète. »

La même année, VERAN rapporte des résultats surprenants obtenus dans un Addison grave par le traitement hormonal, malheureusement interrompu par la mort subite de la malade.

SERGEANT, LAUNAY, RACINE publient un cas d'échec et concluent à la variabilité des effets.

En 1936, observations de LABBÉ, UHRY, BOULIN qui concluent aux heureux effets du traitement hormonal à doses massives par voie intraveineuse contre les accidents de collapsus.

RIVOIRE et MARTINI, en 1937, dans une observation où la cortine tient sa place, concluent à l'efficacité des traitements modernes.

DEMOLLE, au contraire, publie cinq observations sans résultat satisfaisant.

Ainsi donc la cortine comptait à son actif des résultats favorables et des échecs. Les résultats favorables portaient autant sur le syndrome clinique que sur le syndrome humoral.

Du point de vue clinique, elle avait:

1° Une action vitale immédiate lors des poussées aiguës;

2° Une action symptomatique: l'asthénie, les signes digestifs étaient nettement améliorés par le traitement, le poids augmentait, la température très souvent subnormale chez les addisoniens revenait à la normale. Par contre, la pigmentation et la tension artérielle étaient influencées de façon variable. Tout au plus notait-on une atténuation de la mélanodermie, bien que certains auteurs aient vu disparaître des taches muqueuses et d'autres, comme VERAN, l'apparition de zones de dépigmentation simulant le vitiligo. HARROP constate que c'est le symptôme le plus tenace.

L'hypotension ne semble pas influencer par le traitement en dehors des crises. Par contre, le collapsus observé en période de crise est amélioré, et SNELL remarque que les effets de la cortine sont d'autant plus nets que le collapsus est plus intense.

Dans ces observations, on relève aussi d'autres résultats tels une élévation du métabolisme de base, l'accroissement de la résistance aux infections, aux intoxications et aux interventions.

KENDALL rapporte les cas de deux addisoniens opérés, l'un de néphrectomie, l'autre à qui l'on fait une greffe d'Albee.

Ainsi donc amélioration franche et nette sur certains symptômes de la maladie alors que pigmentation et hypotension montrent une tendance à la cortino-résistance.

Les résultats humoraux sont, eux aussi, dissociés. Pour WILKINSON et ALLOT, l'urée sanguine, le sodium, les phosphates et les chlorures reprennent leur valeur normale alors que la glycémie est peu ou pas influencée.

Quant aux effets éloignés du traitement par la cortine, ils paraissent plus contestables quant à leur valeur. Il suffit de rappeler, pour le comprendre, la fréquence de rémissions spontanées au cours de l'évolution. Nous n'en voulons citer qu'un exemple, l'observation de SNELL d'un addisonien resté 17 ans sans traitement. Mais ces réserves faites, l'ensemble de ces observations permet de conclure que la durée moyenne de survie est considérablement améliorée chez les malades traités. Mais il va sans dire que le traitement hormonal ne peut prétendre guérir le malade de sa tuberculose surrénale ou d'une atrophie corticale bilatérale. Il reste toujours exposé à de nouvelles poussées évolutives, à la mort subite. (Observations de VERAN et de PERHANSEN).

Nous voudrions envisager maintenant la question des échecs thérapeutiques. Nous entendons par là l'absence de réponse favorable au traitement hormonal. Certains de ces échecs sont expliqués, soit par l'insuffisance des doses, soit par l'inefficacité des extraits employés, soit enfin par l'existence de lésions associées, mais c'est là un petit nombre de cas. Peu à peu se fait jour l'idée de cortino-résistance; à la longue, les effets de la cortine s'amenuisent et elle devient incapable de produire l'action attendue. La notion de cortine résistance, si

elle expliquait les échecs secondaires et tardifs, n'expliquait pas les échecs primitifs. D'autre part, il semble qu'elle ait considérablement diminué avec le perfectionnement des méthodes d'extraction, preuve qu'elle était sans doute inhérente au mode de préparation de la cortine.

C'est alors que pour les expliquer, HARTMAN évoqua l'existence d'un « stade d'irréversibilité ». Les lésions anatomiques sont tellement évoluées que la glande est incapable de réagir au traitement hormonal. Il faut, en effet, se rappeler que le traitement hormonal est une thérapeutique substitutive, certes, mais n'est pas une thérapeutique substitutive à plein effet; nous n'en voulons pour preuve que la cortino-résistance de certains symptômes. Le traitement hormonal est pour une bonne part un traitement stimulateur, et lorsque le cortex est totalement détruit, la glande n'est plus réceptive et ne réagit pas à l'appel de la cortine (SAINTON).

La notion d'irréversibilité peut être différemment comprise. Ce n'est pas une notion nouvelle, on la retrouve dans les avitaminoses. C'est ainsi que dans le scorbut expérimental, dans un premier stade, l'animal réagit au traitement par l'acide ascorbique, il guérit de ses lésions ostéo-musculaires, reprend du poids en même temps que l'on voit reparaître l'appétit. Dans un deuxième stade évolutif, lorsqu'est apparue la diarrhée, l'acide ascorbique améliore encore les signes du scorbut, mais il reste sans action sur la « dystrophie générale », doublant alors la « dystrophie par carence » et l'animal meurt cachectique.

Hormones et vitamines ont bien des analogies tant biochimiques que biocliniques pour qu'il soit permis de

penser que la maladie d'Addison, relevant d'une « carence hormonale », puisse présenter un stade d'irréversibilité, lorsque la « carence hormonale » se double de troubles généraux des différents métabolismes contre lesquels la cortine reste alors sans action.

Enfin, troisième hypothèse mise en avant par COLLIP, celle de la formation d'anti-hormone. On ne peut s'empêcher de penser que cette conception n'est pas très physiologique. Il semblerait plus logique d'admettre que ce n'est pas l'hormone qui serait douée d'un pouvoir antigénique, mais la protéine qui lui sert de vecteur.

Dans ce qui précède, nous avons voulu résumer brièvement les résultats acquis par le traitement hormonal dans la maladie d'Addison. Nous voudrions les comparer maintenant aux résultats obtenus par nous dans le traitement de la maladie d'Addison avec deux préparations françaises: l'une, cortine obtenue selon les méthodes d'extraction connue; l'autre, cortine synthétique préparée suivant la formule de REICHSTEIN.

OBSERVATION I

Il s'agit d'une malade de 26 ans (M^{me} H...), entrée en octobre dernier dans notre service de l'Hôpital Lariboisière pour un syndrome typique de maladie d'Addison.

Le début des accidents remontait à l'année 1937, pendant laquelle la malade s'était plainte d'une fatigue inexplicable et de vomissements survenant irrégulièrement soit le matin, soit après les repas.

En avril 1938, les symptômes s'accusent, les vomissements se répètent, l'asthénie oblige la malade à cesser son travail cependant qu'une pigmentation légère apparaît sur le dos des mains et à la face.

En août 1938, une nouvelle poussée accentue l'asthénie, la pigmentation et les troubles digestifs, et fait apparaître une douleur très violente, mais passagère, dans la région lombéo-abdominale. La malade a maigri de 5 kilos en un mois.

Le 28 octobre 1938, elle entre dans notre service avec les signes évidents d'une maladie d'Addison.

La mélanodermie, généralisée, reste assez discrète, mais prédomine nettement aux régions exposées à la lumière, aux aréoles des seins et au niveau d'une cicatrice d'appendicetomie. On trouve sur la face interne de la muqueuse jugale des taches ardoisées caractéristiques. L'asthénie est très nette, mais cependant la malade peut manger et s'habiller seule, tricoter, et même faire quelques pas dans la salle; le tracé de la courbe d'effort au dynamomètre montre un épuisement très rapide (22 au premier effort; 10 au troisième).

La T. A. est à 10-6, le pouls est régulier, bien frappé. Il n'y a à ce moment ni troubles digestifs, ni points douloureux, ni amaigrissement important. La température est normale. L'examen ne montre aucun signe clinique ni radiologique de tuberculose.

La radiographie lombaire ne montre pas d'opacification surrénale. Le métabolisme basal est à — 18 %. L'étude du syndrome humoral ne montre pas d'écarts importants par rapport aux chiffres normaux. Une anémie discrète (3.630.000) accompagnée d'une leucocytose normale (6.000 gl. blancs) avec seulement 46 polynucléaires, 4 éosinophiles, pour 48 lymphocytes.

EXAMEN HUMORAL

Glycémie	1 gr. 05
Lipides totaux	7 gr. 80
Cholestérol	1 gr. 78
Protides totaux	64 gr.

Urée (Xanthidrol)	0 gr. 428
Azote non protidique	0 gr. 361
Azote résiduel	0 gr. 161
N Ur	
Rapport $\frac{\text{N Ur}}{\text{N T}} =$	55 %
N T	
Chlore plasmastique	3 gr. 51
Chlore globulaire	1 gr. 81
chl. globulaire	
Rapport $\frac{\text{chl. globulaire}}{\text{chl. plasmastique}} =$	0,51
chl. plasmastique	
Potassium	0 gr. 193
Sodium	3 gr. 28
Calcium	0 gr. 096
Phosphore inorganique	0 gr. 032
Réserve alcaline	53 volumes
Soufre total non protidique	0 gr. 040
Soufre oxydé	0 gr. 016
Soufre organique	0 gr. 024
s. oxydé	
Rapport $\frac{\text{s. t. non protidique}}{\text{s. oxydé}} =$..	40 %
s. t. non protidique	
Glutathion total	0 gr. 323
Glutathion réduit	0 gr. 151
Bilirubine (Chabrol)	0 gr. 030
Bilirubine (Fouchet)	1/32.000

Le poids de la malade est de 51 kilogrammes.

Au total, le tableau clinique est celui d'une maladie d'Addison de gravité moyenne en dehors d'une poussée évolutive importante.

Du 26 octobre au 7 novembre, aucun traitement n'est instauré, à l'exception d'un régime hypersalé, d'ailleurs assez mal toléré par la malade. L'état reste relativement bon et compatible avec une vie peu fatigante, exempte de travail.

Le 31 octobre, à l'occasion d'une angine banale, la température s'élève à 38°8, l'asthénie s'accroît, des vomissements apparaissent, la T. A. descend à 9-5. Cependant, cette petite poussée évolutive régresse avec l'angine, laissant derrière elle une asthénie un peu plus marquée qu'avant.

A partir du 7 novembre, la malade reçoit chaque jour une injection de 10 cm³ d'acétate de testostérone, qui ne donne aucun résultat. Au contraire, la malade se plaint de céphalée, la mélanodermie s'accroît. L'état général reste bon.

Du 18 novembre au 28 décembre, la malade reçoit chaque jour 1 cm³ 5 d'une cortine française (dont 1 cm³ cor-

respond à 50 gr. de cortico surrénale fraîche). La malade en ressent du bien-être, son asthénie diminue, le métabolisme redevient normal. Le 3 décembre, elle quitte le service en assez bon état après avoir repris 2 kg. de poids.

Le 8 décembre, elle entre à nouveau dans le service, très fatiguée par son voyage. Sa T. A. est à 10,6, sa force musculaire presque nulle. Elle reçoit alors 1 cm³ chaque jour d'une cortine hollandaise qui se montre très active et fait disparaître en quelques jours ce surcroît d'asthénie. La T. A. remonte à 11,8.

Le 20 décembre, après une ascension progressive de la température, éclate une angine rouge, puis pultacée qui déclenche une nouvelle offensive de la maladie. La T. A. descend à 7,4, l'asthénie est extrême, la voix cassée, les vomissements incessants. La mélanodermie s'accroît très nettement. On met alors en œuvre un traitement par la cortine à haute dose (5 cm³, puis 8 cm³ par jour d'une cortine française très active). Tous les signes régressent et le 29 décembre, la température est revenue à la normale.

Mais la maladie addisonienne en reste aggravée et l'équilibre n'est maintenu que par 3 cm³ chaque jour d'une cortine française, dont 1 cm³ représente 40 gr. de cortico surrénale.

Le 14 janvier 1939, en plein traitement survient, sans cause apparente, une poussée violente et d'aspect redoutable. La malade est inerte, somnolente, la voix cassée. Les nausées sont incessantes. L'épreuve dynamométrique arrive à peine à 5 degrés et provoque nausées et vomissements. L'équilibre n'est rétabli qu'à l'aide d'injection de 15 centimètres cubes de cortine par jour pendant deux jours, puis de doses moindres les jours suivants, qui maintiennent un état relativement satisfaisant.

Le 29 janvier, la malade qui envisageait sa sortie prochaine est terrassée par une nouvelle poussée d'une extrême violence: asthénie extrême, vomissements, frissons. La température s'élève à 39°5, le pouls est misérable, les extrémités froides. L'examen de la gorge montre le retour d'une angine érythémato pultacée. On injecte d'emblée 18 centimètres cubes de cortine. Cependant l'état reste très grave et voisin du coma addisonien.

C'est seulement le 31 janvier que, sous l'influence de très fortes doses de cortine, elle revient à la vie.

Le 7 février, nouvelle poussée dramatique accompagnée de vomissements et de douleurs solaires très intenses. Le pouls est à peine perceptible aux environs de 140, le collapsus est menaçant. On continue les injections de cortine (Choay) à la dose de 12 ou 15 cm³ par jour.

C'est seulement le 11 février que la T. A. remonte à 38,5, que les signes s'atténuent et que la malade paraît sauvée.

Après cette dernière crise survient une période d'accalmie, mais la mélanodermie reste très foncée, l'asthénie profonde, la T. A. à 38,6, malgré l'injection quotidienne de 6 cm³ de cortine française et de 6 cm³ de cortine hollandaise. La température reste aux environs de 38°. Le poids s'est abaissé à 48 kg.

Le 4 mars 1939, nous mettons pour la première fois en œuvre une cortine synthétique de préparation récente, dont l'action paraît très efficace (4 cm³ par jour). En 48 heures, la température s'abaisse à 37°, la mélanodermie pâlit, l'état nauséeux disparaît, l'asthénie s'atténue, mais l'anorexie persiste. Le 8 mars, la malade se lève, marche et fait sans difficulté le tour de la salle. Les jours suivants, elle reste debout une partie de la journée. L'épreuve dynamométrique montre une force meilleure et un épuisement musculaire moins rapide. Le poids s'élève rapidement, la malade reprend 5 kg. en une semaine.

Le 11 mars, elle quitte le service très améliorée. Elle se repose encore chez elle, ne se levant que pour les travaux du ménage. Elle continue de recevoir 2 cm³ par jour de cortine synthétique. Sous l'influence de ce traitement, les forces reviennent de jour en jour. Les règles, disparues depuis trois mois, reparaissent le 12 mars et durent huit jours. L'appétit renaît, les digestions sont faciles, la pigmentation s'efface progressivement et disparaît même des muqueuses. Le 17 mars, la malade peut être amenée à la Société Médicale des Hôpitaux. Elle ne présente plus qu'un peu d'essoufflement à l'effort (montée des escaliers) et de frilosité. La T. A. est à 38,8.

EXAMEN HUMORAL

Glycémie	1 gr. 06
Lipides totaux	5 gr. 15
Cholestérol	1 gr. 55
Protides totaux	66 gr. 10
Urée (Xanthidrol)	0 gr. 264
Azote uréique	0 gr. 123
Azote total	0 gr. 227
Azote résiduel	0 gr. 104
N Urée	
Rapport $\frac{\text{N Urée}}{\text{N total}} =$	54 %
N total	
Chlore plasmatique	3 gr. 72
Chlore globulaire	1 gr. 83

Rapport	Chl. globulaire	=		0,49
	Chl. plasmatique			
Potassium				0 gr. 17
Sodium				3 gr. 27
Réserve alcaline				55 volumes
Glutathion total				0 gr. 322
Glutathion réduit				0 gr. 211
Glutathion oxydé				0 gr. 111
	Glutathion réduit			
Rapport	Glutathion total	=		65 %
Bilirubine (Chabrol)				0 gr. 036
Bilirubine (Fouchet)				1/30.000

OBSERVATION II

La malade, âgée de 35 ans, entre dans le service le 11 octobre 1938 avec le diagnostic de maladie d'Addison.

Il y a un an environ, elle a commencé à ressentir de la fatigue sans aucun autre symptôme. Dans les mois qui suivent, l'asthénie s'accuse, puis apparaissent: la pigmentation et les signes digestifs. Ces derniers, particulièrement marqués, consistent en une anorexie tenace, des vomissements au moindre effort.

Elle a maigri de 17 kg., n'est plus réglée depuis deux mois.

Dans ses antécédents, on relève: un abcès froid costal à l'âge de 20 ans, un contage familial possible.

A l'examen, elle présente un syndrome addisonien typique. La mélanodermie est très intense, siège principalement au visage, aux membres. Le mamelon est très fortement pigmenté, ainsi que la cicatrice de son abcès froid costal.

Sur les lèvres, à la face interne des joues, on trouve les taches violacées si caractéristiques.

L'asthénie est intense, la malade reste immobile dans son lit. Sa force musculaire est faible; mesurée au dynamomètre pour la main droite: au premier essai, l'aiguille marque 7; au troisième, elle décolle à peine. Les signes digestifs sont aussi nets: anorexie, état nauséux permanent, vomissements fréquents.

La T. A. = 8/6, le pouls est régulier et bien frappé, bat à 110. L'indice oscillométrique de 4 1/2. L'électrocardiogramme montre un myocarde satisfaisant.

L'examen de l'appareil respiratoire permet de déceler au sommet gauche quelques adventices profonds.

Foie et rate sont normaux. Pas de point douloureux net. On provoque facilement le phénomène de la raie blanche de Sergent.

EXAMEN HUMORAL AVANT TRAITEMENT

Formule sanguine:

Hémoglobine	65 %	
Hématies	3.980.000	
Leucocytes	18.000	
Polynucléaires	45 %	
Eosinophiles	7 %	
Lymphos	26 %	
G.M.	12 %	
M.M.	10 %	
Glycémie	0 gr.	97
Lipides totaux	6 gr.	50
Cholestérol	1 gr.	60
Protides totaux	75 gr.	86
Urée	0 gr.	30
Azote non protidique	0 gr.	31
Azote résiduel	0 gr.	16
Chlore plasmatique	3 gr.	48
Chlore globulaire	1 gr.	80
Chl. globulaire		
Rapport $\frac{\text{Chl. globulaire}}{\text{Chl. plasmatique}} =$	0,51	
Potassium	0 gr.	183
Sodium	3 gr.	21
Calcium	0 gr.	92
Phosphore inorganique	0 gr.	046
Réserve alcaline	50 vol.	2
Soufre total non protidique	0 gr.	042
Soufre oxydé	0 gr.	022
Soufre organique	0 gr.	020
S. oxydé		
Rapport $\frac{\text{S. oxydé}}{\text{S. t. non protidique}} =$..	52 %	

Sang total:

Glutathion total	0 gr.	245
Glutathion réduit	0 gr.	094
Bilirubine Chabrol	0 gr.	025
Bilirubine Fouchet	1/34.000	

EVOLUTION

Après six injection de cortine (40 gr. pour 1 cc.), à raison de 1 cc. par jour, on constate une amélioration nette de

l'asthénie, la malade se lève pour aller à la selle. Les vomissements régressent, l'appétit revient. Il y a amélioration de la courbe dynamométrique, la mélanodermie s'atténue, la T. A. subit une légère augmentation: $9\frac{1}{2}\times 5$.

Le 8 décembre, après une série d'injections de cortine, l'amélioration persiste.

Le 7 janvier 1939, sortie de la malade en bon état. La T. A. = 10×6 .

Au 31 janvier, petite poussée évolutive à l'occasion d'un coryza. La malade est très fatiguée, les vomissements sont réapparus, la T. A. = $7\frac{1}{2}\times 5$. La température vespérale aux environs de 38° .

Institution du traitement par la cortine le 4 février. D'abord 5 cc., puis 10 cc. par jour.

Au 19 février, régression des symptômes. Absence d'épuisement au dynamomètre après sept essais. La T. A. remonte à: $9\frac{3}{4}\times 6\frac{1}{2}$.

Le 25 février, la malade quitte le service.

Le 11 mars, la malade, convoquée dans le service pour un examen humoral, arrive très fatiguée. Le voyage, long de 50 km., fut assez pénible. La fatigue s'est encore accrue après la montée des deux étages qui la mène salle Trousseau. Depuis sa sortie, la malade n'a pas eu de cortine. Elle n'a pas présenté de poussée évolutive nette, mais elle est restée toujours assez asthénique. Pour tout traitement, elle avait 10 gr. de sel par jour et par voie buccale.

A l'examen: la mélanodermie semble atténuée. L'asthénie est moins intense que lors du premier séjour. L'épreuve dynamométrique est mauvaise. La T. A. = $8/5$. La malade se plaint d'avoir froid, elle a du mal à se réchauffer. Elle est prise de vomissements au moindre mouvement.

Devant un tel tableau, on conseille à la malade de rester à l'hôpital et l'on sursoit à l'examen humoral.

Du 16 mars au 22 avril: 2 cc. de cortine synthétique par jour. Augmentation de 4 kg. en un mois. La T. A. = $10\frac{1}{2}\times 6$ (chiffre qu'elle n'avait jamais atteint). Les vomissements ont disparu, la malade marche 1 h. $\frac{1}{2}$ durant sans fatigue.

Du 22 au 29 avril, interruption du traitement par manque de cortine. La T. A. baisse à $9\frac{1}{4}$, l'asthénie reparaît, elle ne peut plus faire les promenades auxquelles elle était accoutumée.

Reprise de la cortine synthétique, 2 cc, par jour. La

T. A. revient au chiffre antérieur de 10 1/4, puis 11 1/2.
L'état s'améliore, les règles réapparaissent.

Le 13 mai 1939, elle quitte le service. La veille de sa sortie, l'examen humoral fait après traitement montrait:

Glycémie	0 gr. 93
Protides	63 gr. 80
Urée	0 gr. 170
Azote non protidique	0 gr. 193
Azote résiduel	0 gr. 114

N. Ur.

Rapport 40,9 %

N. total

Chlore plasmatique	3 gr. 72
Chlore globulaire	1 gr. 81
Le rapport	0 gr. 48
Potassium	0 gr. 16
Sodium	3 gr. 34
Glutathion total	0 gr. 332
Glutathion réduit	0 gr. 244
Glutathion oxydé	0 gr. 088

Glutathion réduit

Rapport 73 %

Glutathion total

Bilirubine (Chabrol)	0 gr. 026
Bilirubine (Fouchet)	1/33.000

COMMENTAIRES

Ces deux maladies d'Addison sont essentiellement différentes par leur allure évolutive. L'une, grave par l'aspect de la malade, l'amaigrissement intense, la déshydratation marquée, l'intensité des symptômes en dehors de toute poussée évolutive. Son évolution se fait sans à-coup vers l'aggravation progressive. (Obs. II.)

L'autre, c'est l'observation d'une femme jeune avec un état général satisfaisant. La gravité de la maladie est accrue par la fréquence des poussées évolutives, presque subintrantes, déclenchées par le moindre rhume ou par la plus banale angine rouge.

Le syndrome clinique n'a rien d'exceptionnel. Toutefois, nous voudrions insister sur le rythme thermique chez une de nos malades (Obs. I). A l'approche de chaque crise, la température s'élevait progressivement jusqu'à l'apparition de signes graves et ceci même en l'absence de signes infectieux évidents. La baisse tensionnelle était en retard sur le maximum thermique.

Au départ, les modifications humorales n'étaient pas importantes. Les modifications les plus nettes portaient sur la chlorémie plasmatique, sur les dérivés soufrés (Cf. tableau).

Le taux du Na était diminué, mais très voisin de la normale. Dans une observation, on trouve une kaliémie au-dessus de la normale. Il y a élévation modérée de Az non protidique, l'azotémie atteint 0 gr. 42 (Obs. II).

Chez nos deux malades, nous avons employé à dessein, exclusivement, le traitement par la cortine. La rechloration fut employée d'une façon intermittente (Obs. II) à faibles doses et par voie buccale. L'hormone mâle (Obs. I) n'entraîna pas d'amélioration évidente. Nous avons employé des doses moyennes de cortine variant de 2 cc. à 18 cc., injectées par voie sous-cutanée.

Ces deux addisoniennes réagirent de façon différente au traitement. L'une par une tendance à la stabilisation (Obs. II), l'autre réagit d'une façon surprenante lors des poussées évolutives. La cortine employée se montra aussi active que les cortines étrangères connues à ce jour.

Au moment des crises, l'amélioration fut manifeste:

Par deux fois, sous l'action du traitement, la malade revint à la vie. Les signes digestifs régressaient, la tension artérielle revenait au chiffre antérieur, la pigmentation s'atténuait, la température baissait en lysis. A l'état d'abattement, de torpeur, faisait place un état d'euphorie, témoin du relatif bien-être ressenti par la malade sous l'influence de la cortine.

En dehors des crises:

L'amélioration était entretenue par de faibles doses de cortine. Les résultats furent à peu près identiques chez nos deux malades. Les symptômes les plus nettement influencés furent l'asthénie, les troubles digestifs, l'amaigrissement. Les règles réapparurent au milieu du traitement.

Les symptômes les plus tenaces furent: l'anorexie, elle disparaissait par intermittence, sa réapparition, sa

persistance annonçait l'approche d'une poussée évolutive grave (Obs. I).

La pigmentation ne disparut pas, mais montra une tendance à l'atténuation.

Nous voudrions insister maintenant sur les modifications de la tension artérielle. En fin de traitement, les chiffres étaient pour M^{me} R...: 10,5-6, contre 8/6 à l'entrée. Lors de la présentation, à la Société Médicale, de M^{me} H..., la T. A. = 11/8, alors qu'elle atteignait parfois 7/6 au cours de poussées évolutives. Ainsi, la T. A. considérée comme le symptôme le moins influencé, dans les observations américaines, l'était d'une façon notable dans nos deux observations.

Des modifications furent apportées par le traitement à l'état humoral antérieur. Elles furent concordantes chez nos deux malades. Ce sont:

Retour à la normale de la chlorémie plasmatique et du sodium;

Légère diminution de la kaliémie, de l'urée sanguine, baisse importante du glutathion oxydé. Pas de variations importantes de la glycémie et du chlore globulaire.

Ces résultats sont assez probants, nous semble-t-il, pour conclure à l'efficacité des cortines françaises, en retenant l'appoint considérable apporté au traitement de la maladie d'Addison par la mise au point d'une cortine synthétique active.

CONCLUSIONS

Dans le traitement de la maladie d'Addison, la cortine doit avoir une place de choix.

En période de « crises »: elle constitue un vrai traitement d'urgence. On la fera alors à fortes doses par voie intra-musculaire ou intra-veineuse. Il nous est difficile de fixer des chiffres précis étant donnée la très grande différence d'activité existant entre les cortines connues jusqu'à ce jour. Qu'il nous suffise de rappeler qu'avec les préparations mises dans le commerce, ces doses moyennes varient de 10 à 50 cc. par jour. Avec la préparation synthétique, bien que n'ayant pas une expérience suffisante, on peut penser qu'une posologie plus précise sera établie. Il va sans dire qu'elle sera encore sujette à variations, suivant les malades, suivant l'intensité des poussées aiguës, voire suivant la prédominance des symptômes. En dehors des poussées: faut-il employer le traitement hormonal continu? Deux arguments essentiels ont fait rejeter le traitement hormonal continu:

1° le coût élevé d'un tel traitement;

2° la cortino-résistance.

Nous avons vu ce qu'il fallait penser de ce dernier argument qui semble appeler à disparaître avec l'avènement de cortino-synthétique. Quant au premier argument, il persiste encore, puisque la cortine synthétique se vend à des prix très élevés, mais l'on peut espérer peu

à peu la mise au point d'un produit actif et à meilleur compte.

Aux doses fortes faites en période de poussée, il faut substituer, dès la régression des signes graves, des doses faibles qui, associées à la rechloruration, constitueront le vrai traitement de la maladie d'Addison. Une telle méthode augmente d'une façon certaine la résistance de la malade aux intoxications et aux infections intercurrentes. Il ne faut pas hésiter devant une anorexie qui persiste et s'aggrave, devant toute température anormale même en l'absence de signes infectieux évidents, à revenir aux doses moyennes et fortes.

La mise au point d'une cortine synthétique active, au titrage rigoureux, dont le mode de préparation serait définitivement fixé, nous permet d'espérer des effets plus réguliers et plus stables dans le traitement de la maladie d'Addison que ceux obtenus jusqu'à ce jour.

Son efficacité, qui nous paraît certaine, nous laisse entrevoir pour elle un brillant avenir thérapeutique. Outre les insuffisances surrénales frustes sans mélanodermie, les états addisoniens, les syndromes d'asthénie avec hypotension d'origine surrénalienne, elle sera d'une grande utilité dans le traitement des surrénalites infectieuses aiguës. C'est ainsi qu'elle constituera un adjuvant précieux à la sérothérapie dans le traitement des diphtéries malignes. Elle sera une aide thérapeutique importante dans le traitement de la typhoïde, aussi bien dans les formes moyennes que dans les formes graves avec manifestation de collapsus. Elle semble indiquée dans les accidents de choc, dans le collapsus cardiaque des diabétiques, dans certains syndromes digestifs, au

traitement toujours délicat, en particulier les vomissements incoercibles de la grossesse. Elle trouvera aussi sa place dans le traitement de la myasthénie bulbo-spinale d'Erb-Godflam et des myasthénies analogues.

- Vu: *Le Président de Thèse,*

LEMIERRE

Vu: *Le Doyen,*

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- STEWART et ROGOFF. — Influence of adrenal extract on survival of adrenalectomized dogs. *American journal of physiology*, 1928, n° 84,660.
- HARTMANN et COLLABORATEURS. — The hormone of the adrenal cortex. *American journal of physiology*, 1928, n° 86,393.
- SWINGLE et PFIFFNER. — Preparation and properties of the cortical hormones. *American journal of physiology*, 1931, n° 98,144.
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. *Première édition*, 1931.
- LOEB. — Action of sodium hydro-chloride upon Addison's disease. *Science*, 1932, n° 76, 420.
- ZWEMER et SULLIVAN. — Blood and chemistry of adrenal insufficiency in cats. *Endocrinology*, 1934, 97.
- HARROP et COLLABORATEURS. — Adrenal cortical therapy of Addison's disease. *The journal of American association*, 1933, n° 100, 1850.
- WILDER, KENDAL et COLLABORATEURS. — Control of Addison's disease with a diet restricted in potassium. *Proceedings staff meet. Mayo clinic*, 1936, n° 11, 273.
- KENDALL et COLLABORATEURS. — Isolation in cristaline form of the cortical hormon of the suprarenal. *Proceedings staff meet mayo clinic*, 1934, 245.
- REICHSTEIN. — Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe in Enrg. der Vitamines, und hormonforschung. *Academie Verlag. Leipzig*, 1938.
- SNELL et KEPLER. — *American Medical Association*, 1936.
- HARTMAN et POHLE. — *Endocrinology*, 1936, n° 20, 795.
- KANDALL. — Adrenal cortex extract. *American Medical Association*, 1935, n° 105, 1486.
- BAUMANN et KURLAND. — Changes in the inorganie constituents of the blood in adrenalectomised cats and rabbits. *Journal of biological chemistry*, 1927, n° 71, 281.
- BINET et WELLER. — L'exagération du taux du glutathion oxydé dans le sang des addisoniens. *C. R. de la Société de Biologie*, 28 mai 1938.

- LEOBARDY et LABESSE. — Le traitement de la maladie d'Addison par la cystéine. *La Presse Médicale*, 1934.
- THADDEA. — Die Nebennierenrinde (Thieme); Leipzig, 1936.
- THADDEA. — Traitement de l'insuffisance surrénale. *L'Europe Médicale*, mars 1938, 4.

ANNEE 1937

- Clin. Use of A dr. Arch. Int. Med.*, t. 59, p. 759. — C.-H. Greene mai.
- Bull. Med.*, t. 50, 31 oct. 1936 — P. Sainton: Tt act. Add. *Endocrinology*, t. 21, p. 213, mars 1937. — Eff. of. Cortine excr. Na; K. T. 21, P. 202, mars 1937.
- Exp. Clin. Ins. Sur.* — Canada. Med. Assoc. Jour., t. 37, p. 48, juillet.
- Klin. Wehnsch.*, t. 16, p. 801, 5 juin 1937. — Nouvelles decouv. rôle adr. cort.
- Pol. linico sez. Prat.*, t. 44, p. 1306, juillet 6, 1937. — Acquis. récentes.
- Bull. Gén. de Thérap.*, t. 188, p. 142.

ANNEE 1938

- Echo Médical Nord*, n° 9, 13 avril. Patoire et Watel. *Bull. Acad. Med. Toronto*: Exp. et clin., t. II, p. 255, juillet.
- Wien. Med. Wechns*, t. 88, 11 juillet 1938. — Corthormone suprar. preparat. case J. Horak.
- Progrès Médical*, p. 750, 21 mai 1938.
- Revue Médicale de la Suisse Romande*, t. 58, p. 521. — Récentes acquisitions sur la cortine, 25 juil. 1938.
- Lancet*, n° 2, 3 sept. 38, p. 557. — S. Lévy Simpson.
- Europe Médicale*, mars, t. 4. — Tt Addison; Thaddea.
- Reichstein Acad. Verlag.* — Leipzig, 1938.
- HARTMAN. — Cortine vital hormone of Adr. Cortex. *Endocrinology*, 1930, p. 229. — Action sur la fonction et l'emploi de la Cortine. *Annales Int. de Med.*, n° 7, p. 6, 1933. — *Endocrinology*, t. 17, p. 180, 1933.
- HARROP. — Addison. *Annales Int. de Med.*, n° 6, p. 1579, 1933.
- THOMPSON et RUSSEL. — Obs. *Lancet*, 2, p. 178, 1932.
- KENDALL. — *J. Of. A.M.A.*, t. 105, p. 1486, 1935.
- SIMPSON. — Observ. *Proced. of Roy. Soc. Med.*, février 1931, p. 497.
- ZWEMER. — Adr. Cort. devel. exp. cl. *Endocrinology*, sept.-oct. 1931.
- SWINGLE et PEIFFNER. — Cortical. horm. of Ad. gr. *Proceed. Soc. exp. Biol. and Med.*, février 1931, p. 510.

- CLEGHORN (R.-A.). — Experimental and Clinical Studies on Adrenal insufficiency. *Canada Medical Assoc. Jour.*, t. 37, p. 48-52, juillet 1937.
- VALEUR OF EXTRACT. — S.R. Cortex, J.F. Wilkinson, *Pan-cet* 2, t. 61, juillet 10, 1937.
- LEBRANCHU. — Thèse 1935.
- MARCHEIX. — Thèse 1937.
- FRESNELS. — Thèse 1936.
- MARANON. — « Le diagnostic de l'insuffisance surrénale. » *Journée Méd. de Bruxelles*, mai 1935. — Analyse. *Gazette des Hôp.*, 1935, 59, 1012.
- MARANON (G.). — Le diagnostic précoce de l'insuffisance surrénale. *Bruxelles Méd.*, 1936, 16 (20), 748.
- MARANON (G.). — Syndromes surrénal-musculaires. *Journ. Méd. Franç.*, 1937, 26, 387.
- MARANON (G.). — Les quelques problèmes de la physiopathologie surrénale. *Presse Méd.* 1937, 52, 974.
- MARANON (G.). — Traitement de l'insuffisance surrénale par l'hormone mâle. *Sté de Méd. de Paris*, 4 novembre 1938. *An. J. des Prats*, 1938, 6526, 3153. *An. Gaz. des Hôp.*, 1938, 111, 1537.
- MARANON (G.), COLLAZO (J.-A.) et JIMENA (J.). — Le traitement de la maladie d'Addison par le sel commun. *Presse Méd.*, 1935, 26, 505.
- MARANON. — L'hormone corticale et le Tt. de la maladie d'Addison. *Revue espag. Méd. et Chirurgie*, t. 5, 527, 1932.
- MARANON. — *Bruxelles Médicale*, 13, 203, p. 1932.
- L. DE GENNES. — *B.S.M. Hôpitaux*, A. 1935, t. 51, p. 1616.
- MERKLEN (Prosper) et GOUNELLE (H.). — Un cas de guérison de m. d'Addison après opoth. surr. classique. *B.S.M. Hôpitaux*, 1935, t. 51, p. 29.
- VERAN (P.). — Maladie d'Add. et H. cortico-surr. *B.S.M. Hôp.*, 1935, t. 51, p. 1485.
- RIVOIRE (R.). — Hormone cortico-surr. *P. Médicale*, 1932, n° 4, p. 63.
- MOUZON. — Fondements scientifiques de l'opoth. C. surrénale. *Pr. M.*, 1928, t. 87, p. 1379.
- P. M.*, 1935, n° 56, p. 1122. *P. M.*, 1939, n° 2, p. 21.
- RIVOIRE. — *Pr. Médicale*, n° 56, p. 1122, 1935.
- RIVOIRE. — *P. Méd.*, p. 21, n° 2, 1939.

